



⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 昭61-91137

⑤Int.Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

④公開 昭和61年(1986)5月9日

A 61 K 47/00

6742-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全 8 頁)

⑤発明の名称 外用薬剤組成物

②特 願 昭59-213152

②出願 昭59(1984)10月11日

⑦発 明 者 原 健 次 宇都宮市氷室町1022-53

⑦2 発 明 者 高 橋 広 通 川崎市宮前区宮前町1-9-15

⑦発 明 者 神 谷 哲 朗 栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606-6

⑦発 明 者 辻 井 真 宇都宮市氷室町1022-88

⑦出願人 花王石鹼株式会社 東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番10号

⑦代理人 弁理士 有賀 三幸 外2名

明細書

で表わされるジアルキルリン酸エステルを含

### 1. 発明の名称

有する外用薬剤組成物。

外用藥劑組底物

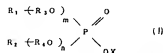
### 3. 発明の詳細な説明

## 2. 特許請求の範囲

〔産藥上の利用分野〕

#### 1. 藥効成分及び一般式(1)

本発明は新規な外用薬剤組成物に関する。



〔従来の技術〕

薬物の投与方法としては従来から経口投与、

式中、 $R_1$ 、 $R_2$  は各々炭素数 6、~24 の炭化水素基を  $R_3$ 、 $R_4$  は各々炭素数 2 ~ 6 の炭化水素基を示し、 $m$ 、 $n$  は各々 0 ~ 20 の数を示す、 $X$  は水素原子あるいはアルカリ金属、アンモニウム、炭素数 2 若しくは 3 のアルカノールアンモニウム、炭素数 1 ~ 4 のアルキルアンモニウム、塩基性アミノ酸又はホルホルリンの塩を示す)

鼠腸投与、皮下投与等が通常行われており、中でも経口投与が広く用いられている。しかしながら、経口投与の場合には胃腸障害、食欲不振、嘔吐、腹痛等の副作用を惹起することがあるとともに、その効果を発現するためには大量の投与が必要である場合が多いことなどの欠点があった。近年、かかる欠点を解消する目的で、この副作用を低下し、生理効

果をより安全に実現することが期待できるものとして経皮投与による外用剤の開発が行われ、製剤も上市されている。しかしながら、かかる外用剤における薬効成分の経皮吸収性は未だ不十分な場合も多く、その目的を十分に達成し得ているとはいえない。すなわち、本来皮膚、中でもその表皮層を形成する角質層は体内への物質透過に対する防壁として生理的機能を果たしているものであり、通常の外用剤に使用される薬剤単独では配合された薬効成分の十分な経皮吸収は得難い場合が多い。そのため、角質層を通しての薬物の透過性を制御し、薬物の経皮吸収性を高める工夫が必要である。

かかる目的でいわゆる経皮吸収促進剤を基

剤に配合しても実用的な薬理効果が得られない場合も多くあり、また吸収促進剤自体が皮膚刺激性を示したり、強力な溶剤としての性質から合成樹脂を溶食して薬剤容器や衣服、装身具などから刺激性物質や腐蝕性物質等を溶出することなどのため一般の適応や使用法が制限されるなど、未だ実用性に問題点が残っているのが現状である。

〔問題点を解決するための手段〕

そこで本発明者は、薬物の経皮吸収性が良好で、かつ皮膚に対して安全性の高い外用薬剤組成物を開発すべく鋭意研究を重ねた結果、特定のジアルキルリン酸エステルを薬効成分と併用すれば、前記欠点のない優れた外用薬剤組成物が得られることを見出し、本発明

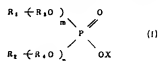
剤に配合することが一般に行われている。そのような吸収促進剤としては、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、N、N-ジエチル-γ-トルアミドなどのアミド化合物；1-ドデシルアザシクロヘプタジ-2-オンなどのアザシクロアルカン-2-オン誘導体；あるいはイソプロピルミリスレート、イソプロピルパルミテート、ジエチルセバケート、シシツロビルアジベートなどのアルコールとカルボン酸のエステルあるいはクロトニル-N-エチル-γ-トリスリジンなどが公知である。

〔発明が解決しようとする問題点〕

しかしながらこれら吸収促進剤はその吸収促進効果が未だ十分とは言えず、これを外用

を完成した。

すなわち本発明は、薬効成分及び一般式(II)



(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ は各々炭素数6~24の炭化水素基を $R_1$ 、 $R_2$ は各々炭素数2~6の炭化水素基を示し、 $\square$ 、 $\square$ は各々0~20の数を示す。Xは水素原子あるいはアルカリ金属、アンモニウム、炭素数2若しくは3のアルカノールアンモニウム、炭素数1~4のアルキルアンモニウム、塩基性アミノ酸又はモルホリンの塩を示す)

で結ばれるジアルキルリン酸エステルを含有する外用薬剤組成物を提供するものである。

本発明で使用するジアルキルリン酸エステル(II)は塩の状態のものが好ましく、(II)式中のXであるアルカリ金属としてはナトリウム、カリウム、リチウム、ルビジウム、セシウム、フランシウムが、塩を形成する塩基性アミノ酸としては、例えばリジン、アルギニン、ヒスチジン等が挙げられるが、就中、安定性の点から塩基性アミノ酸塩が好ましい。更に、 $m$ と $n$ の和が0~10のものが好ましく、就中、ジデシルリン酸エステルアルギニン塩、ジドデシルリン酸エステルアルギニン塩、ジテトラデシルリン酸エステルアルギニン塩、ジヘキサデシルリン酸エステルアルギニン塩、ジオクタデシルリン酸エステルアルギニン塩、ジエイコシルリン酸エステルアルギニン塩、

ウム、アルミニウムクロロヒドロキシアラントイネート、ペンタサツク、インドメサシン、グリチルレチン酸、グリチルリチン酸、プフエキサマツク、デキストラン、硫酸ナトリウム、クロタミトン、フルフエナム酸ブナル、アラントイン、アロエ末、イクタモール、グリチルリチン酸ジカリウム、グリチルリチン酸モノアンモニウム、 $\beta$ -グリチルレチン酸、ステアリン酸、グリチルレチン酸、グリチルレチン酸ステアリン、ヒノキチオール等の鎮痛消炎剤；ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、フルオシノロンアセトニド、ビパル酸フルメタゾン、フルオシノニド、フルオロメゾロン、プロピオン酸ベクロメタゾン、デキサメタゾン、デ

ジデシルリン酸エステルリジン塩、ジドデシルリン酸エステルリジン塩、ジテトラデシルリン酸エステルリジン塩、ジヘキサデシルリン酸エステルリジン塩、ジオクタデシルリン酸エステルリジン塩、ジエイコシルリン酸エステルリジン塩等の $m$ 、 $n$ が共に0のものが好ましい。

本発明において使用される薬効成分は、通常の外用剤に使用されるものであれば特に制限されないが、化合物(I)との併用により特にその吸収が促進され効果が増大するものとしては、例えばアミノ安息香酸エチル、塩酸ジブカイン、塩酸テトラカイン、塩酸プロカイン、リドカイン、サリチル酸メチル、グアイアズレン、グアイアズレンスルホン酸ナトリ

ウ、キサメタゾンリン酸ナトリウム、酢酸デキサメタゾン、フルドロキシコルチド、甘草酸ベタメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、プレドニゾン、メチルプレドニゾン、酢酸メチルプレドニゾン、甘草酸ジフルコルトロン、プロピオン酸クロベタゾール、アムシノニド、ハルシノニド、甘草酸酢酸プレドニゾン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン等の副腎皮質ホルモン；エストラジオール、エストロン、エチニルエストラジオール、ジエチルスチルベストール、ヘキセストール等のホルモン；フェノール、レゾルシン、サリチル酸、ヘキサクロロフェン、マーキエクロローム、チメロサル、アクリノール、ヨウ素、塩化

ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、  
 ニシリンV、ベンザゼニシリンG、ストレプ  
 トマイシン、クロラムフェニコール、テトラ  
 サイクリン、塩酸テトラサイクリン、エリス  
 ロマイシン、フラジオマイシン、塩酸フラジ  
 オマイシン、バシトラシン、塩酸オキシテ  
 ラサイクリン、塩酸カナマイシン、カナマイ  
 シン、クロロマイセチン、ホリミキシンB、  
 ニトロフラゾン、過マンガン酸カリウム、ホ  
 ウ酸、ホウ砂、安息香酸、安息香酸ナトリウ  
 ム、サリチル酸ナトリウム、ソルビン酸、ソ  
 ルビン酸カリウム、デヒドロ酢酸、デヒドロ  
 酢酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸エチル、  
 パラオキシ安息香酸ブチル、パラオキシ安息  
 香酸アロピル、パラオキシ安息香酸メチル、

イジン、トルナフテート、フェニルロードウ  
 シンデシノエート、クロトリアゾール、ハロプ  
 ロジン、バリオタン、ピロールニトリン、シ  
 ツカニン、ナイスチタン、エキサラミド、シ  
 クロピロタス・オラミン、硝酸ニコナゾール、  
 硝酸エコナゾール、硝酸イソコナゾール等の  
 抗菌剤；レチノール、酢酸レチノール、パ  
 ルミチン酸レチノール、デヒドロレチノール、  
 エルゴカルシフェロール、 $\Delta^4$ - $\alpha$ -トコフェ  
 ロール、酢酸 $\Delta^4$ - $\alpha$ -トコフェロール、コハ  
 ク酸 $\Delta^4$ - $\alpha$ -トコフェロール・カルシウム、  
 ユビキノリン、フィトナジオン、メナキノリン、  
 メナジオン、チアミン塩酸塩、チアミン酢酸  
 塩、チアミンリン酸塩、リボフラビン、フラ  
 ビンモノスチレオチド、リボフラビン塩酸エ

イソプロピルメチルフェノール、クレゾール、  
 クロルキンレノール、チモール、パラクロル  
 フェノール、感光素101号、感光素201  
 号、クロラミンT、チアントール、塩化リゾ  
 チーム、塩酸クロルヘキシジン、グルコン酸  
 クロルヘキシジン、トリクロロカルバニリド、  
 3-トリフルオールメチル-4、4'-ジクロロ  
 カルバニリド、ヘキサクロロフエレン等の消毒  
 殺菌剤；塩酸イソチアベンジル、ジフェニルイ  
 ミダゾール、塩酸クレミゾール、ジフェニルヒ  
 ドラミン、ラウリル硫酸ジフェニルヒドラミン、  
 マレイン酸クロルフェニラミン等の抗ヒスタ  
 ミン剤；クリサロビン、ウンデシレン酸、ウ  
 ンデシレン酸亜鉛、ペンタクロルフェノール、  
 酢酸フェニル水銀、チメロサル、トリコマ

ステル、塩酸ピリドキシン、5'-リン酸ピリ  
 ドキサル、ジカバリン酸ピリドキシン、ジ  
 パルミチン酸ピリドキシン、トリパルミチン酸  
 ピリドキシン、シアノコバラミン、ヒドロキ  
 シコバラミン、デオキシアデノシルコバラミ  
 ン、メチルコバラミン、ニコチン酸、ニコチ  
 ン酸アミド、ニコチン酸ベンジル、パントテ  
 ン酸カルシウム、パントテン酸ナトリウム、  
 パントテニルアルコール、ジカルボキシン  
 パントテン酸エチルエステル・プロピレング  
 リコール酸、アセチルパントテニルエチルエ  
 ーテル、パントテニルエチルエーテル、ピオ  
 タン、葉酸、コリン、イノシトール、アスコ  
 ルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、ステ  
 アリン酸アスコルビル、パルミチン酸アスコ

ルビル、ジバルミチン酸アスコルビル等のビタミン剤；酸化亜鉛、カラミン、硫酸アルミニウム、酢酸鉛、次亜食子酸ビスマス、タンニン酸、塩化酸化ジルコニウム、アラントインタロルヒドロキシアルミニウム、アラントインジヒドロキシアルミニウム、アルミニウムヒドロキシクロライド、塩化亜鉛、塩化アルミニウム、塩化第二鉄、カラミン、塩化性臭化アルミニウム、アルミニウムフェノールスルホン酸、アルミニウムナフタリンスルホン酸、乾燥硫酸アルミニウムカリウム、パラフェノールスルホン酸亜鉛等の収斂剤；ウロカニン酸、4-メトキシケイ皮酸-2-エトキシエチル、パラアミノ安息香酸エチル、2-(2-ヒドロキシ-5-メチ

ソルビド等の抗狭心症剤；レセルピン、硫酸グアナジシン等の抗高血圧剤；イクタモール、モクタール、カンフル、チモール、ジフエンヒドラミン、クロルフェニラミン、塩酸プロメタゾン、N-エチル-0-クロトノトルイジン等の鎮痛剤；カンタリス、トウガラシチンキ、イクタモール、チレピン油、次亜食子酸ビスマス等の引赤発疱剤；精製硫酸、沈降硫酸、サリチル酸、尿素等の皮膚軟化剤；塩化アルミニウム、硫酸アルミニウム、酢酸アルミニウム、フェノールスルホン酸アルミニウム、過水クロム酸ナトリウム等の発汗防止剤、防腐剤；二硫化セレン、臭化アルキルイソキノリウム、ジシロリチオン、ピクエナミン、チアントール、カンタリスチンキ、シロ

ルフエニル)ベンゾトリアゾール、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾソフエノン等の紫外線吸収剤；エデト酸二ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム、グルコン酸等の金属イオン封鎖剤；バルビタール、チオペンタール、塩水クロラール、臭化カリウム等の催眠・鎮静剤；クロルプロマジン、レセルピン、クロルシアゼポキシド等の向精神薬剤、抗てんかん剤；クロルソキサゾン、レボドパ等の抗パーキンソン薬剤；ジベトキシシン、ジゴキシシン等の強心剤；塩酸プロカイナムイド、塩酸プロプラノール、塩酸リドカイン、塩酸イソノロール等の抗不整脈剤；ジビリダモール、亜硝酸アミル、ニトログリセリン、硝酸イソ

ウキヨウチンキ、トウガラシチンキ、臭素酸カリウム、臭素酸ナトリウム、塩化カルプロニウム、塩化アセチルコリン、塩化ピロカルピン、ビタミンA油等の頭髪用剤；その他プロスタグランジン類等が挙げられる。

本発明の外用薬剤組成物には、ジアルキルリン酸エステルが0.5～3.0重量%（以下で示す）、就中、1～2.0%となるように、また薬効成分はその効果発現の期待段あるいは薬物の種類により限定はできないが、

0.01～2.0%となるように配合するのが好適である。更に、ジアルキルリン酸エステルと薬効成分は、重量比にしてジアルキルリン酸エステル／薬効成分＝20／1～1／10就中、10／1～1／5の比率で配合するの

が好ましい。

本発明の外用薬剤組成物は、直接肌に適用する剤型、例えば軟膏剤、ローション剤、スプレー剤、リニメント剤、パスタ剤、パンプ剤として使用しうるほか、更に皮膚化粧料、毛髪化粧料、食器洗剤等に添加して使用することもできる。

本発明の外用薬剤組成物は、これを薬剤とする場合には、ジアルキルリン酸エステルと薬効成分を水、水-エタノール等の溶媒に懸濁させ、これに超音波の照射やホモジナイザー等の物理的力を用いて攪拌し、均一溶液とすることにより調製される。超音波を用いた場合、混合液はジアルキルリン酸エステル塩の性質上ベンツル溶液となる。本発明の外用

薬剤組成物はゲル若しくは液品状態であつてもよく、特にベンツル溶液に限定されるものではないが、超音波処理を行なうと外用薬剤組成物の粘度が低下し、使用時の取扱いが容易になり有利である。

#### 〔作用〕

本発明の外用薬剤組成物は、皮膚に対して安全で、かつ薬効成分の高い経皮吸収性を有する組成物である。その作用機序は明らかではないが、組成物中のジアルキルリン酸エステルが薬効成分の吸収促進作用を有するものと推定される。

#### 〔発明の効果〕

本発明の外用薬剤組成物は、後記実施例に示すごとく、その薬効成分の吸収性が著しく

改善されたものである。従つて、従来と同等度の薬性効果を得るには、従来よりも低濃度の薬効成分で充分な効果が得られ、併せて薬効成分の副作用も軽減することが可能となつた。

#### 〔実施例〕

次に実施例を挙げて本発明を説明する。

##### 実施例 1

ジドデシルリン酸エステルアルギニン塩 10g、サリチル酸メチル 5g を秤量し、精製水を加えて 100g とする。次いでこの混合懸濁物を 50℃ にて従来、内容物がゲル状になるまで放冷する。さらに、2.6 KH<sub>2</sub>、100 W の超音波を照射してサリチル酸メチル外用剤を製造する。

##### 実施例 2

実施例 1 のサリチル酸メチル外用剤の経皮吸収性を次の方法により検討した。体重約 2.5 kg の雄性白色家兔を背位に固定し、バリカンで腹部を左右深く剃毛し、試料 1 g (サリチル酸メチル含量 50 mg) を傷のない皮膚約 30 cm<sup>2</sup> に塗布した。塗布後 0.5、1.0、1.5、2.0、3.0、5.0 時間に採血を行なつた。血中サリチル酸メチル含量はサリチル酸に置換したのち、高速液体クロマトグラフィーを用いて常法により測定した。なお、対照にはサリチル酸メチル (50 mg) 及び市販サリチル酸メチル軟膏 1 g (サリチル酸メチル含量 50 mg) を用いた。結果を第 1 図に示す。

第 1 図より明らかな如く、本発明品で、か

なりのサリチル酸メチルの吸収促進が観察された。

#### 実施例3

ジテトラデシルリン酸エステルアルギニン塩10g、酢酸ヒドロコルチゾン1gを秤量し、精製水を加えて100gとする。次いでこの混合懸濁物を50℃のウォーターバス中に内容物がゲル状になるまで放置する。さらに26kHz、100Wの超音波を照射して酢酸ヒドロコルチゾン外用剤を製造する。

#### 実施例4

実施例3の酢酸ヒドロコルチゾン外用剤の抗炎症効果をラットを用いたカラゲニン浮腫抑制率測定法にて検討した。すなわち、体重約150gのウイスター系雌性ラット(体重

150g)(1群10匹)の足趾にカラゲニン1%生理食塩水溶液を0.1ml注入し、直ちに試料を50mg塗布した。1時間ごとに試料を試き取り、足容積を測定し、測定後試料を毎回50mg塗布した。結果を第2図に示す。なお対照には、1%酢酸ヒドロコルチゾンを含む市販ステロイド軟膏を用いた。

#### 実施例5

ジテトラデシルリン酸エステルアルギニン塩5gにニトログリセリン500mgを加え、これに精製水95gを加えて攪拌すると白濁したゲル状組成物となる。このゲル状組成物を50℃に保ち、20kHz、100Wの超音波を照射して、粘度を低下させニトログリセリン含有外用剤を得る。

#### 実施例6

ジヘキサデシルリン酸エステルアルギニン塩8gに塩化リドカイン2gを加え、これに精製水90gを加えて攪拌すると白濁したゲル状組成物となる。このゲル状組成物を50℃に保ち、25kHz、100Wの超音波を照射して粘度を低下させ、塩化リドカイン含有外用剤を得る。

#### 4. 図面の簡単な説明

第1図は本発明のサリチル酸メチル外用剤等を家兔の股部に塗布した場合の血中サリチル酸メチル濃度の経時変化を示す図面、第2図はラットを用いたカラゲニン浮腫抑制試験における浮腫率の経時変化を示す図面である。

以上

